THESIS

WÜRZBURG

1935

STANFORD UNIVERSITY
DEC
1937
LIBRARY

Aus der Universitäts-Kinderklinik Würzburg.
Direktor: Professor Dr. Hans Rietschel.

Einige Erfahrungen mit dem Aussparphänomen bei Masern.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg.

Vorgelegt von

Franz Fluch aus Mainz

1935.

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
MEDICAL CENTER
STANFORD, CALIF. 94305

Graphische Kunstanstalt Franz Scheiner, Würzburg.

3783
W95F

530957

Referent: Privatdozent Dr. von Bormann.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät.

Meiner Mutter!

Einleitung.

Bereits Weissbecker (zit. nach Bischoff) hat 1896 versucht, das Masernrekonvaleszentenserum (M. R. S.) bei Masern therapeutisch zu verwenden.

Nicolle und Conseil 1918, Richardson und Connor 1919 und Degkwitz 1920 haben auf die Möglichkeit einer passiven Immunisierung durch M. R. S. hingewiesen und die praktische Brauchbarkeit dieser Methode begründet. Debré, Bonnet und Broca (1923) haben zum ersten Mal gefunden, daß 7—9 Tage nach der Entfieberung entnommenes Masernrekonvaleszentenserum, welches sie in Mengen von 1 bis 5 ccm s. c. spritzten, den Exanthemausbruch an den Injektionsstellen verhinderten. Schon diese Autoren hielten die Reaktion für streng spezifisch, da nur M. R. S. am 7.—8. Inkubationstag gespritzt die Masern abschwächte und lokal bei Ausbruch des Exanthems auslöschte. Léorat (1924) benutzte das Auslöschphänomen zur quantitativen Feststellung des Antikörpergehaltes eines Masernserums, wobei er das Ausmaß des Aussparphänomens berücksichtigt hat. 1925 veröffentlichte Keller sieben Fälle, bei denen bei teils subcutaner, teils intracutaner Injektion von M. R. S. eine deutliche Aussparung zu sehen war; diese Reaktion war bei intrakutaner Injektion etwas schwächer. Normalserum ergab in zwei Fällen eine geringe Aussparung, die aber an Ausdehnung erheblich hinter derjenigen durch M. R. S. zurückblieb. Die übrigen Normalsera, ebenso Pferdeserum sowie phenolisierte Ringerlösung ergaben keine Aussparung. Als kürzester Termin einer erfolgreichen Aussparung wurde eine Injektion zwei Tage vor Ausbruch des Exanthems bezeichnet, als längster 20 Tage vor Exanthemausbruch. Injektionen in das schon ausgebrochene

Exanthem hatten außer wahrscheinlich artifizieller Haemorrhagien an den Injektionsstellen keinen Einfluß auf Aussehen und Verlauf des Exanthems. v. Bormann beobachtete bei vier Fällen, bei denen nach Ausbruch des Exanthems M. R. S. intracutan injiziert wurde, eine leichte Rötung an der Injektionsstelle, bei einem Fall eine vorübergehende Aufhellung, ein Auslöschen trat nicht ein. Bei einem Fall, der einen Tag vor dem vollen Ausbruch des Exanthems gespritzt wurde, trat zunächst eine leichte Rötung, dann eine leichte, aber deutlich erkennbare Aufhellung um die Injektionsstellen ein. Bei einem weiteren Fall wurde zwei Tage vor dem vollen Ausbruch des Exanthems intracutan gespritzt, es kam zu einer leichten Rötung, dann aber bei voll entwickelten Exanthem zu einer unverkennbaren 1,5—2 cm breiten Aufhellung, die allmählich in eine scharfe, 2—3 cm breite, vollständige Aufhellung überging. Weder bei den hier zur Kontrolle verwendeten Scharlach- noch bei Diphtherie- oder Typhusserum entstand außer der Stichreaktion eine Veränderung der Haut.

Methodik und Ergebnisse.

Eine Nachprüfung dieser Ergebnisse stößt selbst an einer Universitäts-Kinderklinik mit verhältnismäßig reichhaltigem Material auf große Schwierigkeiten. Da es erforderlich ist, daß die Injektionen in der Inkubationszeit erfolgen und die Bestimmung des Krankheitstages vor Ausbruch des Exanthems selten genau gelingt, sind exakte Untersuchungen sehr erschwert und der Verlauf ist oft von Zufälligkeiten abhängig. So ist z. B. eine Injektion 20 Tage vor Exanthemausbruch, die Keller beschreibt, nur unter ganz besonderen Umständen möglich, so lange man nicht gesunde Kinder absichtlich einer Maserninfektion aussetzen will, eine praktisch untragbare Zumutung. Dazu kommt noch, daß an der hiesigen Klinik Masern gefährdete Fälle mit M. R. S. oder Blut (Rietschel) gespritzt werden, die dann durch ihren mitigierten Verlauf, bei dem an und für sich schon großfleckigen Masernexanthem eine genaue Auswertung beeinflussen, wenn nicht illusorisch machen. So haben wir von vornherein infolge der Unvollkommenheit des Materials mit der Unvollständigkeit der Ergebnisse gerechnet. Wie ärgerlich die Materialverluste dabei sein können, zeigt am besten das folgende Beispiel. Es war uns gelungen, das Serum von einem Patienten (Rüth) erstens 10 Tage vor Ausbruch des Exanthems, zweitens am zweiten Exanthemtag, drittens 3 Tage nach Entfieberung und viertens 7 Tage nach Entfieberung zu erhalten, jedes Mal nur etwa 0,5—1 ccm. Ich habe dieses Serum bei drei Fällen gespritzt, wo eine Inkubation wahrscheinlich war. Ausgerechnet diese Fälle bekamen keine Masern, so ging diese immerhin selten einem in die Hände fallende Serumserie mit einer Probe vor der Erkrankung, die in ihrer Auswertung viel versprochen hatte, vollkommen verloren.

Es wurde jeweils ein Quaddel intracutan gesetzt mit 0,2 ccm. Als Injektionsstelle wurde stets die Subclaviculargegend, wo erfahrungsgemäß mit einem gleichmäßigen und reichlichen Exanthem zu rechnen ist, benutzt. Die Ablesung geschah mehrmals am Tage; nach dem Exanthemausbruch nach Bedarf zweistündlich. Wir konnten feststellen, daß manche Aussparungen, die bei gewöhnlicher Beleuchtung kaum erkennbar waren, bei Höhensonnenbeleuchtung, wobei die Exanthemflecke blaue Färbung annehmen, noch erkennbar waren. Als Serum haben wir angewendet:

1. 6 Monate gelagertes Masernrekonvaleszentenserum von einem typischen, komplikationslosen Fall, am 9. fieberfreien Tag entnommen (M. R. S. Nr. I).
2. Zwei 4 Jahre gelagerte M. R. S. (Alt-M. R. S. Nr. II und III).
3. Ein 3 Jahre gelagertes M. R. S. (M. R. S. Nr. IV).
4. Drei 3 Jahre gelagerte Seren von normalen, gesunden Ziegen.
5. Ein Mischserum von fünf gesunden Erwachsenen (Ärzte), die in der Kindheit Masern durchgemacht haben. Erw.-Mischserum. Außerdem wurden in einzelnen Fällen einige andere Seren gespritzt, die in den Protokollen genau angeführt sind. Alle Seren waren mit 0,5% Karbol versetzt.

Im ganzen wurden 14 Fälle gespritzt, von denen sechs keine Masern bekamen; die anderen acht sind in folgendem ausführlich besprochen.

Fälle.*)

Fall 1:

Ernst D., 7 jähriger Junge.

15. 2. 35 Kopliks. Exanthembeginn im Gesicht, es wurde M. R. S. (Nr. I) und Erw.-Mischserum gespritzt.

16. 2. 35 Exanthem voll ausgebrochen: keine Aussparung.

Die Injektion bei bereits beginnendem Exanthemausbruch ergab keine Aussparung.

*) Wegen der Schwierigkeit der Bestimmung des genauen Krankheitstages sind die Termine nach dem ersten Tag des Exanthemausbruchs gerichtet.

Fall 2:

Babette W., 4 jähriges Mädchen.

1. 3. 35 Kopliks, Haut rein. Es wurde gespritzt: M. R. S. Nr. I, außerdem Serum Rüth.

2. 3. 35 Keine Aussparung.

Die Injektion innerhalb der letzten 24 Stunden ergibt keine Aussparung.

Fall 3:

Ella K., 6 jähriges Mädchen.

16. 1. 35 Exanthem beginnt hinter den Ohren, M. R. S. Nr. I und Mischserum (5 gesunde Ärzte) je 0,2 ccm intracutan gespritzt.

17. 1. 35 Exanthem voll ausgebrochen: keine deutliche Aufhellung. Höchstens ein leichtes Zurückbleiben des Exanthems um die Injektionsstellen herum.

18. 1. 35 Exanthem voll ausgebrochen. M. R. S. ergibt eine deutliche Aufhellung 2,5 cm breit, Mischserum 1,0 cm breit.

19. 1. 35 Bei Höhensonnenbeleuchtung Aufhellung noch angedeutet.

Bei Injektion bei beginnendem Exanthem zunächst Zurückbleiben des Exanthems an der Injektionsstelle; am nächsten Tag deutliche Aussparung, d. h. so viel, als daß das schwächer ausgebildete Exanthem an den Injektionsstellen noch nachträglich ganz zurückwich. Eine analoge Erscheinung wurde zweimal von Keller und einmal von v. Bormann beschrieben. Sowohl das M. R. S. wie das Erw.-Mischserum sparen aus, in größerem Umfang allerdings das M. R. S.

Fall 4:

Katharina B., 1 jähriges Mädchen.

14. 1. 35 Verdacht, daß mit Masern infiziert (war schon am 22. 12. 34 mit 1,3 ccm M. R. S. prophylaktisch gespritzt worden).

Erhält M. R. S. (Nr. I) und Mischserum, als auch Serum von einer 6 jährigen Patientin (Poliomyelitisrekonvaleszentenserum) Erika G., die angeblich noch keine Masern gehabt hatte, und von einer 4 jährigen Patientin (Di-Rek.) Clotilde R., die

bestimmt keine Masern vorher gehabt hat, da sie dieselben 10 Tage später in der Klinik bekommen hat.

17. 1. 35 Kopliks.

18. 1. 35 Exanthem beginnend.

19. 1. 35 Exanthem voll ausgebrochen. M. R. S. (Nr. I) deutliche Aussparung, 2 cm im Durchmesser. Mischserum deutliche Aussparung, Durchmesser 1 cm. Erika G. deutliche Aussparung, Durchmesser 1,5 cm. Clotilde R. keine Aussparung.

4 Tage vor Exanthemausbruch gespritzt. M. R. S. und Erw.-Mischserum sparen gut aus. Das Serum Erika G. mit angeblich masernfreier Anamnese spart ebenfalls aus, Serum Clotilde R., die bestimmt noch keine Masern gehabt hatte, sparte nicht aus.

Fall 5:

Carola T., 1½ jähriges Mädchen.

17. 1. 35 Masernverdacht (eine Schwester vor 14 Tagen Masern). Erhält intracutan je 0,2 ccm M. R. S. Nr. I, Mischserum, Erika G.-Serum und Clotilde R.-Serum (s. das vorige Protoll).

18. 1. 35 Exanthembeginn.

19. 1. 35 Exanthem voll ausgebrochen.
M. R. S. I deutliche Aussparung 2,5 cm breit,
Mischserum: fragliche Aussparung 1,5 cm breit,
Erika G.-Serum, fragliche Aussparung 2,0 cm breit,
Clotilde R.-Serum fragliche Aussparung 1,0 cm breit.
Gut 24 Stunden vor Exanthemausbruch gespritzt; M. R. S. spart 2,5 cm deutlich aus, im Bereich der anderen Injektionen eine fragliche Aufhellung (Fehler durch Spärlichkeit des Exanthems möglich). Hier sieht man besonders gut die starke Überlegenheit der Aussparfähigkeit des M. R. S. über das Serum der Erwachsenen.

Fall 6:

Christian B., 2½ jähriger Junge.

10. 1. 35 Masernverdacht: am 22. 12. 34 geschützt mit 1,3 ccm M. R. S.

Brust links intracutan je 0,2 ccm von M. R. S. Nr. I und seinen Verdünnungen mit physiologischer Kochsalzlösung, 1 : 10 und 1 : 100.

12. 1. 35 Brust rechts intracutan je 0,2 ccm von M. R. S. Nr. I und Mischserum injiziert.

14. 1. 35 Die am 12. 1. 35 gemachten Injektionen wiederholt.

18. 1. 35 Exanthembeginn.

19. 1. 35 Exanthemausbruch: mitigierte Masern.

Auf der rechten Brustseite ist im ganzen Bereich der Injektionen vom 12. 1. und 14. 1. kein Exanthem aufgetreten. Infolge des Überschneidens einzelner Injektionen sind Einzelwerte nicht abzulesen.

Auf der linken Brustseite an der Injektionsstelle des Vollserums und der Verdünnungen ist kein Exanthem aufgetreten. Unterschiede nicht sicher zu beurteilen. Jedenfalls haben das M. R. S. Nr. I und dessen Verdünnungen 1 : 10 und 1 : 100 deutlich ausgespart.

Fall 7:

Wilfriede T., 10 Monate alt.

19. 12. 34 Vor 14 Tagen Kontakt mit Masern. Je 0,2 ccm von Alt-M. R. S. Nr. II und Nr. III als auch ein frisches (etwa ½ Jahr gelagertes) M. R. S. Nr. VIII (mit Nr. I nicht identisch) und Verdünnung desselben 1 : 10 mit physiologischer Kochsalzlösung eingespritzt.

20. 12. 34 0,2 ccm des Serums Kind H., welches am 8. bis 9. fieberfreien Tage nach einem fraglichen Exanthem (Masern?, Röteln?) entnommen wurde und 0,2 des M. R. S. (Nr. VIII) und seine Verdünnungen 1 : 10 1 : 100 mit physiologischer Kochsalzlösung.

21. 12. 34 Exanthembeginn.

22. 12. 34 Exanthem voll ausgebrochen. Deutliche Aussparung 1,5—2 cm an allen Injektionsstellen, außer der Verdünnung 1 : 100.

Gut zweimal 24 Stunden vor Exanthemausbruch gespritzt. Zwei 4 Jahre lang gelagerte M. R. S. sparen

nicht schlechter aus als ein kurz gelagertes Serum; das letztere spart auch in einer Verdünnung 1 : 10 aus; 1 : 100 nicht mehr. Das R.-Serum eines Kindes, das ein fragliches Exanthem (Masern oder Röteln) durchgemacht hat, sparte aus. Das beweist allerdings nur, daß das Kind schon durchmasert war, denn, wie wir bereits gesehen haben (Fall 3, 4, 5), ist auch Erwachsenenserum imstande auszusparen. Da jedoch seine ziemlich zuverlässige Anamnese kein sonstiges masernähnliches Exanthem angibt, wird es wahrscheinlich, daß die Auslöschfähigkeit des Serums durch das fragliche Exanthem verursacht wurde, sodaß es doch Masern waren. Diese Vermutung wurde bald durch den Ausgang einer echten Masern-infektion von diesem Fall aus bestätigt.

Fall 8:

Lydia N., 4 jähriges Mädchen.

7. 12. 34 Masernverdacht: je 0,2 ccm von drei 3 Jahre alten verschiedenen Ziegenseren und von einem 3 Jahre lang gelagerten M. R. S. (Nr. IV) intracutan gespritzt.

8. 12. 34 M. R. S. (Nr. IV) 0,2 ccm intracutan.

9. 12. 34 M. R. S. (Nr. IV) 0,2 ccm „

10. 12. 34 M. R. S. (Nr. IV) 0,2 ccm „

14. 12. 34 Exanthemausbruch: an den Injektionsstellen des Ziegenserums trat eine 1—2 cm breite Rötung und eine Anhäufung von Effloreszenzen auf. An den vier M. R. S.-Injektionsstellen (Injektionen am 6., 5. bzw. 4. Tag vor dem Exanthemausbruch ausgeführt) trat eine deutliche Aussparung von etwa 3 cm auf.

Schlußfolgerungen.

Abschließend kann festgestellt werden:

1. In der Inkubations- bzw. Prodromalzeit vor dem Exanthemausbruch injiziert, spart das M. R. S. aus. Der früheste Termin in unseren Versuchen war 8 Tage vor dem Exanthemausbruch; Versuche mit einer noch früheren Injektion zu machen, haben wir keine Gelegenheit gehabt. Innerhalb der letzten 24 Stunden gespritztes M. R. S. spart gewöhnlich nicht aus, doch kann es hier mitunter zu lokal abgeschwächtem Exanthemausbruch und vorübergehend zu nachträglicher Aussparung kommen. In einigen Fällen war es mir möglich, die Intensität der Aussparung nach den am 7. bis zum 4. Tag vor Ausbruch des Exanthems täglich an demselben Patienten mit demselben Serum ausgeführten Injektionen zu vergleichen. Sie war die gleiche.
2. Verdünntes M. R. S., ein Fall bis 1 : 100, sparte aus. Noch stärkere Verdünnungen wurden nicht ausgewertet.
3. Das Serum einer Patientin, die sicher keine Masern gehabt hatte, sparte nicht aus.
4. Ein Mischserum von gesunden Erwachsenen mit Masern in der Anamnese sparte wiederholt aus, was mit der Möglichkeit der passiven Immunisierung durch Erwachsenenserum oder Blut (Rietschel) übereinstimmt. Ein menschliches Normalserum (Keller) gegenüber den Masern gibt es nur, wenn es sich um das Serum eines Kindes mit einer sicher masernfreien Anamnese (wie bei Punkt 3) handelt. Von einem im Sinne von Masern normalen Serum des Erwachsenen kann bei einer so gut wie 100 prozentigen Masernmorbidität wohl kaum die Rede sein.

5. Auch 4 Jahre lang gelagertes M. R. S. sparte aus. Desgleichen ein 3 Jahre gelagertes M. R. S.

6. Drei verschiedene Ziegenseren sparten nicht aus, ein gleich lang gelagertes M. R. S. sparte aus. Dieser Umstand ist insofern von einer gewissen Bedeutung, als Tunnicliff und Hoyne feststellen, daß das Serum einer Ziege, die mit dem Tunnicliff'schen Maserndiplokokkus geimpft wurde, ausspart. Demgegenüber behaupten Park, Williams und Wilson, daß sie dasselbe auch mit normalem Ziegenserum erzielen konnten. Diese letzte Behauptung kann ich aber keineswegs bestätigen.

Lebenslauf.

Am 7. April 1907 wurde ich zu Mainz als Sohn des Kaufmanns Franz Fluch und seiner Ehefrau Klara, geb. Riffel, geboren. Nach dreijähriger Vorschule besuchte ich von 1916 an das humanistische Gymnasium zu Mainz, wo ich 1925 die Reifeprüfung ablegte. Zur Vorbereitung auf das Maschinenbaustudium war ich ein Jahr bei Adam Opel als Volontär praktisch tätig und studierte dann drei Semester an der Technischen Hochschule zu München. Ich wechselte dann zum Medizinstudium und bestand nach vier Semestern das Physikum in Würzburg. Nach weiteren fünf Semestern in Würzburg, Berlin, Wien, Würzburg medizinisches Staatsexamen am 18. Februar 1933. Das Medizinalpraktikantenjahr verbrachte ich in der Hautklinik, der chirurgischen Poliklinik und der Kinderklinik Würzburg. Seit meiner Approbation am 15. November 1934 bin ich in der Kinderklinik, Vorstand Prof. Dr. Rietschel, als Volontär tätig.

Ich versichere hiermit ehrenwörtlich, außer der angeführten Literatur die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe ausgeführt zu haben.

Zum Schlusse meiner Arbeit spreche ich Herrn Privatdozent Dr. von Bormann für die Überlassung des Themas und Übernahme des Referates sowie für die freundliche Anregung herzlichen Dank aus.

Franz Fluch.

Literaturnachweis.

Bischoff, Med. Klinik 1926, Nr. 34.

v. Bormann, D. m. W. 1930, Nr. 23.

Conte, Prat. pediatr. 1924, Nr. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. 1925, S. 316.

Debré, Bonnet & Broca, Presse méd. 1923, S. 534.

Léorat, Gaz. des hôpitaux 1924, p. 961. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk. 1925, S. 299.

Keller, Klin. Wochenschr. 1925, S. 1722.

Tunnicliff and Hoyne, Journ. Infect. Diseases 1926, B. 38, S. 48.

Park, Williams and Wilson, American. Journ. of Publ. Health.

Pfaundler-Schloßmann, Bd. II, Masern.